

ACYLHYDRAZONDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG BEI DER HEMMUNG, REGULIERUNG UND/ODER
MODULATION DES SIGNALTRANSDUKTION VON KINASEN

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der zellvolumenregulierten humanen Kinase h-sgk (human serum and glucocorticoid dependent kinase oder SGK) eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen 15 enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung SGK-bedingter Krankheiten.

20 Die SGK mit den Isoformen SGK-1, SGK-2 und SGK-3 sind eine Serin/Threonin-Proteinkinase Familie (WO 02/17893). Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorzugsweise selektive Inhibitoren der SGK-1. Ferner können sie Inhibitoren der SGK-2 und/oder SGK-3 sein.

25 Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die die Signaltransduktion der SGK hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten und 30 Leiden wie Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herzkreislauferkrankungen (z.B. kardiale Fibrosen 35 nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz, Arteriosklerose) und Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulosklerose,

Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie, Störung der Elektrolytausscheidung), allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, 5 Strahlenfibrose, Sklerodermatitis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die 10 Tumortherapie geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie, Hypoprokonvertinämie, Hämophile B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, 15 Immunokoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei neuronaler Erregbarkeit, z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt 25 werden.

Die Identifikation von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der SGK spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher 30 wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

35 Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften bei SGK.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die 5 Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer 10 erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer 15 Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des 20 Menschen zur Verfügung stellen.

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer 25 erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die 30 nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise 35 ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die

Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper

5

nachgewiesen werden.

10

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

15

20

25

30

Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535).

35

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als

Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar.

Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemolumineszenz nachweisbar (Ross et al., Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

15 STAND DER TECHNIK

In der WO 00/62781 ist die Verwendung von Arzneimitteln enthaltend Hemmstoffe der zellvolumenregulierten humanen Kinase H-SGK beschrieben.

Benzyliden-benzohydrazide mit antibakterieller Wirkung sind in der WO 02/070464 A2 beschrieben. Die Verwendung von Acylhydraziden zur Behandlung bakterieller Infektionen ist in WO 01/70213 offenbart.

Andere AcylhydrazoneDerivate, u.a. zur Behandlung von Diabetes-komplikationen, sind in JP 11-106371 offenbart.

Methoxysubstituierte aromatische AcylhydrazoneDerivate zur Behandlung von Krebs sind von T.Kametani et al. in Yakugaku Zasshi (1963), 83, 851-855 und in Yakugaku Zasshi (1963), 83, 844-847 beschrieben.

Andere aromatische AcylhydrazoneDerivate als Verstärker von Sedativa und zur Blutdrucksenkung sind in JP 41-20699 offenbart.

Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren in der antiinfektiösen Therapie ist von C.Doerig in Cell. Mol. Biol. Lett. Vol.8, No. 2A, 2003, 524-525 beschrieben.

Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren bei Fettsucht ist von N.Perrotti in J. Biol. Chem. 2001, März 23; 276(12):9406-9412 beschrieben.

5 In nachstehenden Literaturstellen wird die Verwendung von SGK-
Hemmern bei der Krebsbehandlung nahegelegt und/oder beschrieben:

- 10 1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Gene expression profile analysis in human hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. Mol Cells. 2002;14:382-7.
- 15 2: Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD. Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein kinase-1(SGK-1). J Biol Chem. 2002;277:43064-70.
- 20 3: Fillon S, Klingel K, Warntges S, Sauter M, Gabrysich S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haussinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F. Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in chronic viral hepatitis. Cell Physiol Biochem. 2002;12:47-54.
- 25 4: Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHRL1 (FOXO3a). Mol Cell Biol 2001;21:952-65
- 30 5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1. J Biol Chem. 2001;276:16649-54.
- 35 6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I, Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. Biochemistry. 1999;38:8849-57.

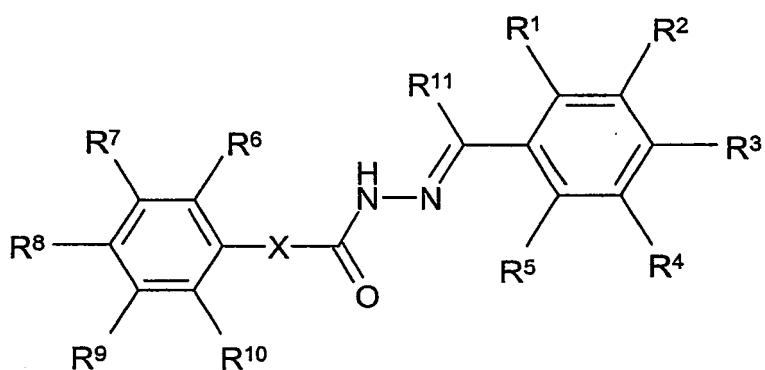
7: Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL. Cell cycle and hormonal control of nuclear-cytoplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary
5 tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. *J Biol Chem.* 1999;274:7253-63.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

10

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

15



20

worin

25

R¹, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, OAc oder
Methyl,

R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ jeweils unabhängig voneinander
H, OH, OA, OAc, OCF₃, Hal, NO₂, CF₃, A, CN, OSO₂CH₃,
SO₂CH₃, NH₂ oder COOH,

30

R¹¹ H oder CH₃,

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH₂, CH₂CH₂, OCH₂ oder -CH(OH)-,

Hal F, Cl, Br oder I,

35

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

5 R^1 Methyl, OA oder OH,
 R^5 H oder Methyl,
 R^2 H, NO_2 oder Hal,
 R^4 H oder Hal,
10 R^3 OH oder OAc,
 R^6 H,
 R^7 OA, H, Hal, OH, CF_3 oder NO_2 ,
 R^8 H, OH oder Hal,
15 R^9 H, A, Hal, OSO_2CH_3 oder OH,
 R^{10} H, A oder Hal,
 R^{11} H oder CH_3 ,
 A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 X CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 oder - $CH(OH)$ -,
20 Hal F, Cl, Br oder I,
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

30 R^1 OH, OCH_3 oder CH_3 ,
 R^5 H,
 R^2 H,
 R^4 H,
 R^3 OH,
 R^6 H,
 R^7 OH,
35 R^8 H, OH oder Hal,
 R^9 H, A, Hal, OSO_2CH_3 oder OH,

R¹⁰ H, A oder Hal,

R¹¹ H oder CH₃,

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH₂, CH₂CH₂, OCH₂ oder -CH(OH)-,

5 Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R¹ H, Methyl, OA, OAc oder OH,

R⁵ H, Methyl oder OA,

15 R² H, NO₂, Hal OA, A oder COOH,

R⁴ H, Hal, A, CF₃, NO₂ oder OA,

R³ OH, OAc, SO₂CH₃, Hal, CF₃, OCF₃, COOH, OA, H, A oder NO₂,

R⁶ H, A oder OA,

R⁷ OA, H, Hal, OH, CF₃, NO₂ oder NH₂,

20 R⁸ H, OH, OA oder Hal,

R⁹ H, A, Hal, OSO₂CH₃ oder OH,

R¹⁰ H, A, OA oder Hal,

R¹¹ H oder CH₃,

25 A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH₂, CH₂CH₂, OCH₂ oder -CH(OH)-,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

30 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der AcylhydrazoneDerivate

35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
5 Phenyl-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(4-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(3,4-Dichlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
10 m-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
o-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(2-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
15 (3-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(4-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
20 (2-Chlor-4-fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
25 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2,6-dimethyl-benzyliden)-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
30 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,
(3-Methylsulfonyloxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
35 (3,5-Dihydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-acetoxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Trifluormethyl-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
5 benzyliden)-hydrazid,
3-(3-Methoxy-phenyl)-propionsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-benzyliden)-hydrazid,
10 (3-Methoxy-phenoxy)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Nitro-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
15 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(5-chlor-2-hydroxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-
hydrazid,
20 2-Hydroxy-2-phenyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-benzyliden)-
hydrazid,
25 (3-Brom-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-phenyl)-ethyliden]-
hydrazid,
30 (3,5-Difluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methyl-benzyliden)-
hydrazid,
35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-benzyliden)-
hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-6-methyl-
benzyliden)-hydrazid,

(2-Fluor-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

Gegenstand der Erfindung sind auch die Stereoisomeren (E, Z-Isomeren)
sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der
Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen
10 an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen
Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder
Alkoholate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen vorzugsweise in der E-
15 Konfiguration vor.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die
Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte
Prodrug-Verbindungen.
20 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen,
Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die
im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen
Verbindungen gespalten werden.
25 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungs-
gemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)
beschrieben ist.

30 Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels
oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder
medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen
hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder
erstrebgt wird.

35

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

5 verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

10 Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßigen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

20

25 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl.

30 Ac bedeutet Acyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Formyl, Acetyl oder Propionyl.

X bedeutet vorzugsweise CH_2 .

35 R^1 bedeutet vorzugsweise H, Methyl, OA oder OH, besonders bevorzugt OH, OCH_3 oder Methyl.

R^5 bedeutet vorzugsweise H oder Methyl, besonders bevorzugt H.

R^2 bedeutet vorzugsweise H, NO_2 oder Hal, besonders bevorzugt H.

R^4 bedeutet vorzugsweise H oder Hal, besonders bevorzugt H.

35 R^3 bedeutet vorzugsweise OH oder OAc, besonders bevorzugt OH.

R^6 bedeutet vorzugsweise H.

R^7 bedeutet vorzugsweise OA, H, Hal, OH, CF_3 oder NO_2 , besonders bevorzugt OH.

R^8 bedeutet vorzugsweise H, OH oder Hal.

R^9 bedeutet vorzugsweise H, A, Hal oder OH.

5 R^{10} bedeutet vorzugsweise H, A oder Hal.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden 10 hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man 15 auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, 20 so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so 25 können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man ein Hydrazid mit einem Aldehyd oder Keton umsetzt. Bei der Umsetzung mit einem Keton (siehe Beispiel 2) entsteht in der 30 Regel ein Gemisch von (E, Z)-Stereoisomeren, die getrennt werden können.

Die Umsetzung erfolgt nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind. 35 Zunächst erfolgt Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel. Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie

Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorform oder
Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol,
n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,
Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-
5 monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol),
Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon;
Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF);
Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefel-
10 kohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitrover-
bindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder
Gemische der genannten Lösungsmittel.
15 Als Lösungsmittel besonders bevorzugt sind Alkohole, wie z.B.
Isopropanol oder Ethanol.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen
einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa
-30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 110°, insbesondere
20 zwischen etwa 20° und etwa 100°.

Eine Base der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I kann mit
einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden,
25 beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der
Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes
Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in
Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können
30 anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure,
Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder
Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure,
Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische,
35 alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder
mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure,
Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessig-

säure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 5 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden.

10 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder in die entsprechenden 15 Ammoniumsalze umgewandelt werden.

15 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen 25 in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

35

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualet), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualet oder transdermalet), vaginalen oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalet) Wege, anpassen.

Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wässrigen oder nichtwässrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

So lässt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Tragant oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem

beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit

geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung lässt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungs moleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die

zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

5

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

10

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

15

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren

20

Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

25

Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

30

An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

5 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

10

15 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

20

25 An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

30 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so

35

daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

5

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

10

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

15

20

25

30

35

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren 5 Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

10 (a) einer wirksamen Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

15 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate 20 Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, 25 und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophylisierter Form vorliegt.

VERWENDUNG

30 Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

5 Bevorzugt ist hierbei SGK.

10 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
15 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der SGK durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflußt werden.

20 Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßigen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom
25 (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herzkreislauferkrankungen (z.B. kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herz-
hypertrophie und Herzinsuffizienz, Arteriosklerose) und Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie, Störung der Elektrolytausscheidung), allgemein bei jeglicher
30 Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermatitis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von Krebs, Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die Tumortherapie geeignet.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie, Hypoprokonvertinämie, Hämophile B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, Immunokoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei neuronaler Erregbarkeit, z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können 10 auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur 20 Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt werden.

25 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von 30 Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom (Dyslipidämie), systemischer und pulmonaler Hypertonie, Herzkreislauferkrankungen und Nieren-erkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen, Krebs, Tumorzellen, Tumormetastasen, Koagulopathien, neuronaler Erregbarkeit, Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie 35 in einer antiinfektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit.

Bei Diabetes handelt es sich vorzugsweise um Diabetes mellitus, 35 diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie.

Bei Herzkreislauferkrankungen handelt es sich vorzugsweise um kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose.

5

Bei Nierenerkrankungen handelt es sich vorzugsweise um Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie und Störung der Elektrolytausscheidung.

10

Bei Fibrosen und entzündlichen Prozessen handelt es sich vorzugsweise um Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermitis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus 15 Alzheimer.

15

ASSAYS

20

Die in den Beispielen beschriebenen erfindungsgemäßigen Verbindungen wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; 25 Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

25

30

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit 35 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an

Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

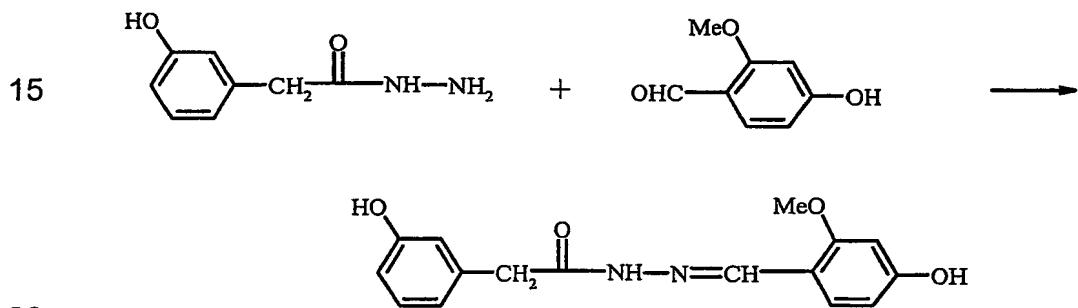
Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

5 FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

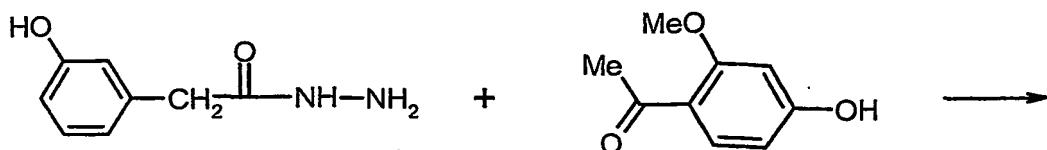
10 Die Herstellung von (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxybenzyliden)-hydrazid ("1") erfolgt analog nachstehendem Schema:



25 4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyd (5,5 g) und (3-Hydroxyphenyl)-essigsäurehydrazid (6 g) werden für 2 h in 200 ml *i*-PrOH unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird für eine weitere Stunde bei RT gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus MeCN umkristallisiert. Ausbeute: 8,13 g (75 %); F. 205 °C.

Beispiel 2

30 Die Herstellung von (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid ("2", "3") erfolgt analog nachstehendem Schema:

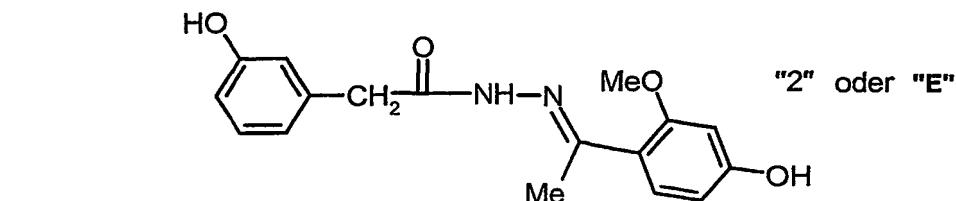


5

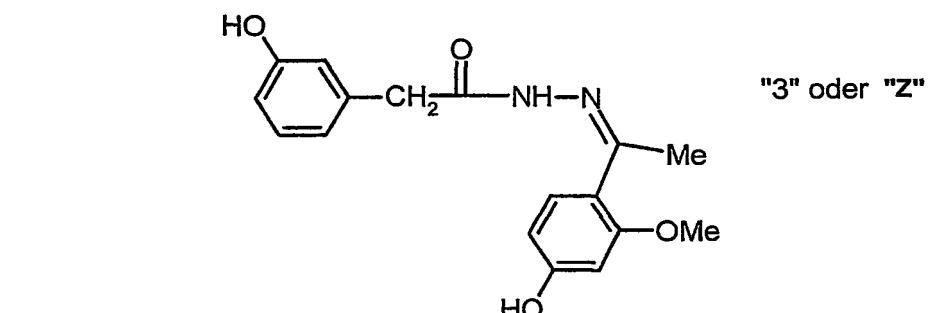
10

15

20



+

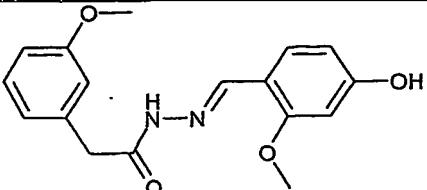
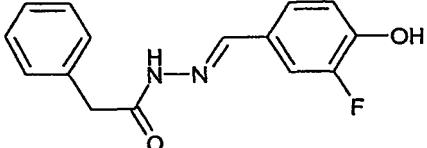
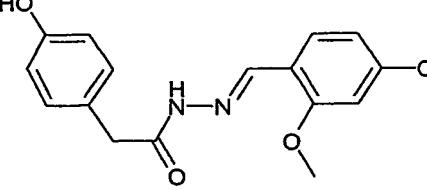
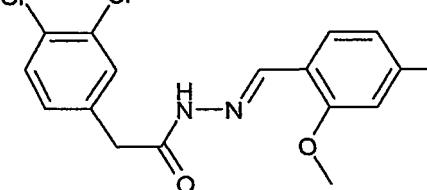
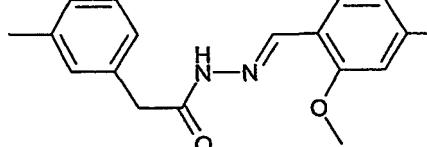
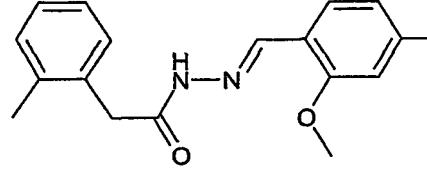
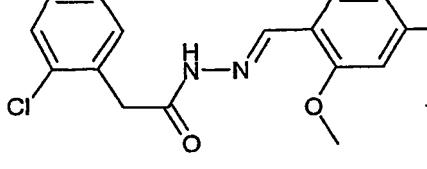


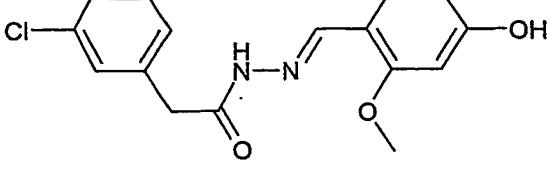
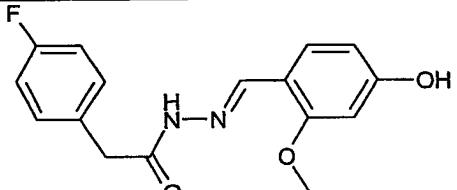
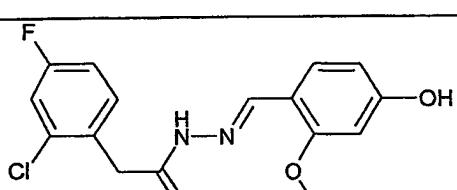
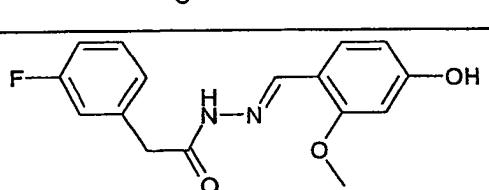
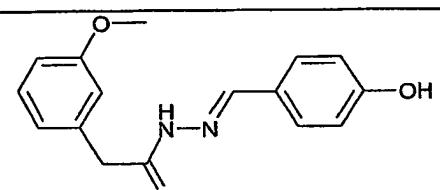
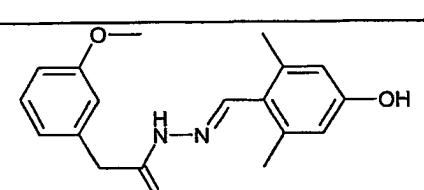
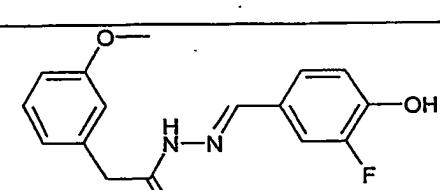
1-(4-Hydroxy-2-methoxyphenyl)-ethanon (680 mg) und (3-Hydroxyphenyl)-
25 essigsäurehydrazid (665 mg) werden in 15 ml EtOH für 4 Tage auf 70 °C
erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand über Kieselgel
chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, das
Lösungsmittel wird abgezogen und mit MeCN kristallisiert.
Ausbeute: unpolare Substanz "2" (E-Konfiguration wurde mittels 2D-NMR
30 ermittelt) 120 mg (9 %), F. 142°, und polare Substanz "3" (Z-Konfiguration
wurde mittels 2D-NMR ermittelt) 50 mg (4 %), F. 180°.

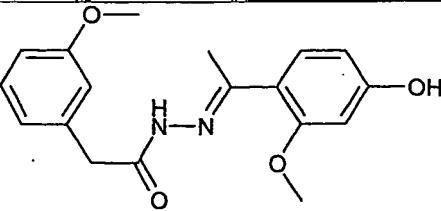
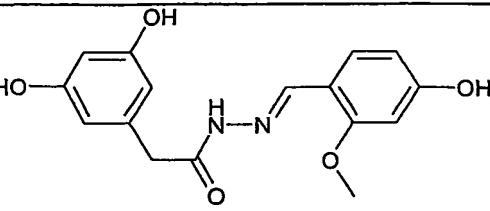
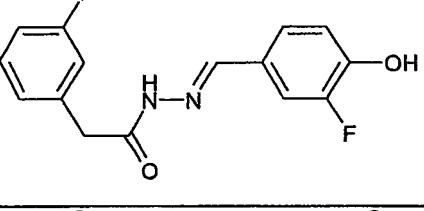
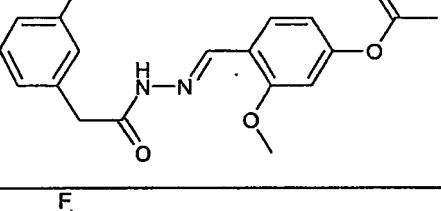
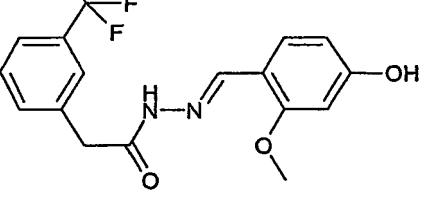
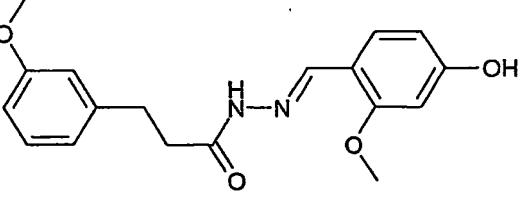
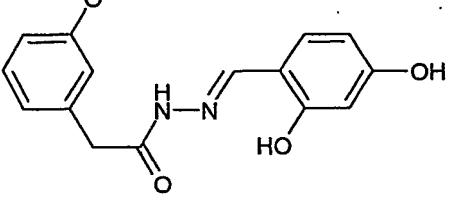
Analog Beispiel 1 oder 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

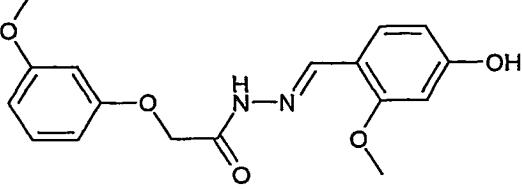
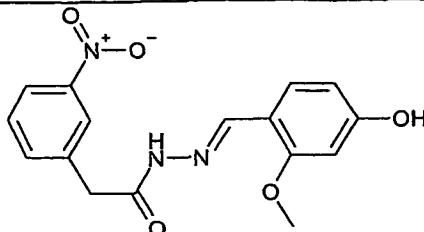
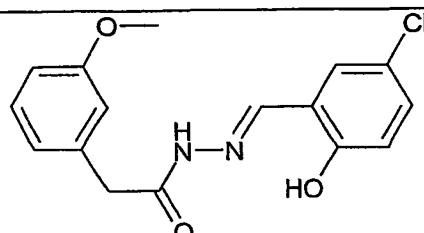
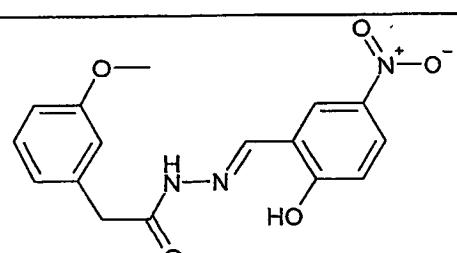
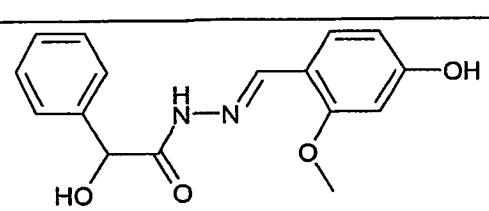
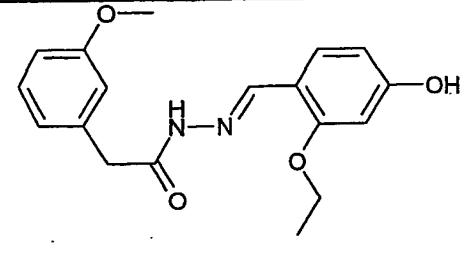
35

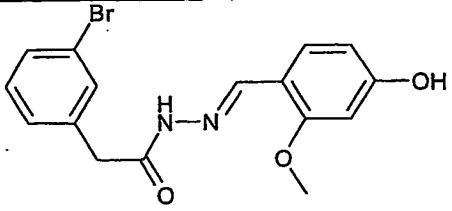
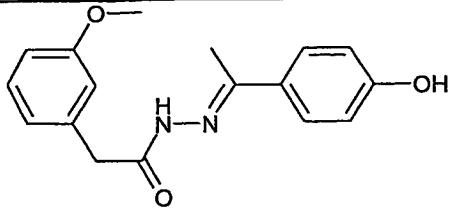
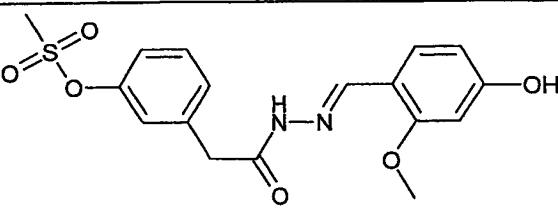
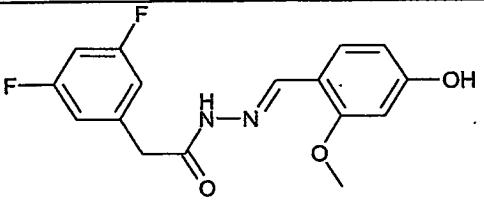
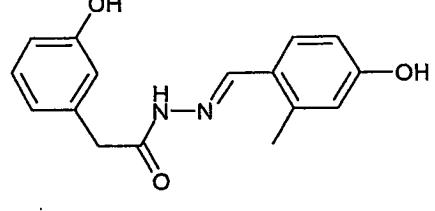
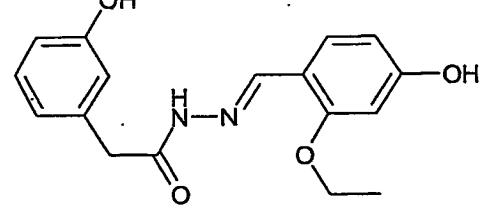
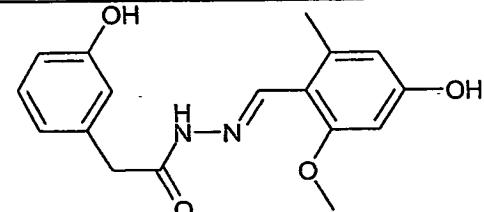
Nr.	Strukturformel	F. [°C]
-----	----------------	---------

4		166-167
5		207
6		224
7		232-233
8		207-208
9		119-120
10		134-135

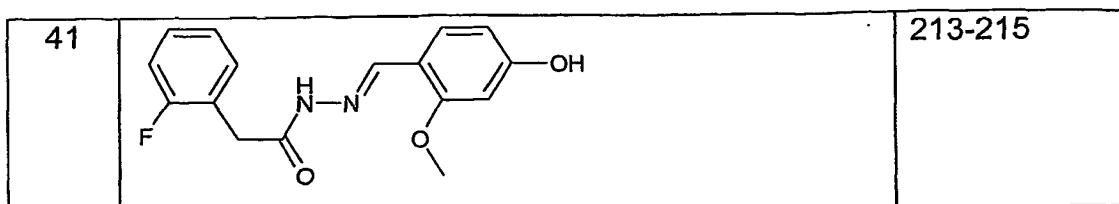
11		121-122
5		184-185
10		242-243
15		111-112
20		162-163
25		172-173
30		190-191

18		160-162
5		
19		246 (Zersetzung)
10		
20		193-194
15		
21		147-148
20		
22		203-204
25		
23		159-160
30		
24		205-206
35		

25		173-174
26		240-241
28		178-179
29		198-199
30		217-218
31		

33		214-215
5		
34		162-164
10		
35		132
15		
36		224-225
20		
37		203-204
25		
38		190-192
30		
40		194-195
35		

5



Analog Beispiel 1 oder 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-benzyliden)-hydrazid
 (42), F. 181-183;

15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-chlor-benzyliden)-
 hydrazid (43), F. 196-197;

20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-Methylsulfonyl-benzyliden)-
 hydrazid (44), F. 196-197;

25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,6-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-
 hydrazid (45), F. 208-209;

30 (3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-
 benzyliden)-hydrazid (46), F. 239-240;

35 (2,3-Dimethoxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-
 benzyliden)-hydrazid (47), F. 192-193;

40 (3-Amino-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-
 hydrazid (48), F. 210-211;

45 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-
 hydrazid (49), F. 222-230;

50 (2-Methyl-3-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-
 benzyliden)-hydrazid (50), F. 205-207;

55 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-brom-benzyliden)-hydrazid (51), F.
 216-217;

60 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-iod-benzyliden)-hydrazid (52), F.
 229-230;

65 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-chlor-
 benzyliden)-hydrazid (53), F. 208-209;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-tert.-butyl-benzyliden)-hydrazid (54), F. 162-163;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-brom-benzyliden)-hydrazid (55), F. 209-210;

5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-trifluormethoxy-benzyliden)-hydrazid (56), F. 184;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid (57), F. 153-154;

10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (58), F. 186-187;

(3-Ethoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid (59), F. 176-177;

15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3,5-dichlor-benzyliden)-hydrazid (60), F. 205-206;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-iod-benzyliden)-hydrazid (61), F. 216-217;

20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid (62), ab ca. 200° langsame Zersetzung;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzyliden)-hydrazid (63), F. 207-208;

25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-fluor-benzyliden)-hydrazid (64), F. 217-218;

(3,5-Difluor-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (65), F. 247-248;

30 (3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (66), F. 251-252;

Phenyl-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (67), F. 239-240;

35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid (68), F. 202-204;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(2,4-dihydroxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid (69), F. 174;

(3-Methyl-5-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methylbenzyliden)-hydrazid (70), F. 217-219;

(3,5-Dihydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methylbenzylidén)-hydrazid (71), ab ca. 278° langsame Zersetzung;

5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-carboxy-benzyliden)-hydrazid (72), F. 330;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,3-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (73), F. 226-228;

10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (74), F. 238-239;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (75), F. 224;

15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-acetoxy-benzyliden)-hydrazid (76), F. 125-126;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (77), F. 188-189;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-benzyliden)-hydrazid (78), F. 185;

20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-methoxy-benzyliden)-hydrazid (79), F. 180;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid (80), F. 229-230;

25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methyl-benzyliden)-hydrazid (81), F. 204-205;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-nitro-benzyliden)-hydrazid (82), F. 183;

30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methoxy-benzyliden)-hydrazid (83), F. 192-193;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-methyl-benzyliden)-hydrazid (84), F. 205-206;

35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3-brom-benzyliden)-hydrazid (85), F. 226-227;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-tert.-butyl-benzyliden)-hydrazid (86), F. 189-190;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methyl-benzyliden)-hydrazid (87), F. 191-192;

5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-nitro-5-brom-benzyliden)-hydrazid (88), F. 240-241;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methyl-5-chlor-benzyliden)-hydrazid (89), F. 232-234;

10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,6-dimethoxy-benzyliden)-hydrazid (90), F. 181;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-fluor-benzyliden)-hydrazid (91), F. 160-161;

15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-nitro-benzyliden)-hydrazid (92), F. 214-241,5;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (93), F. 198;

20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methoxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (94), F. 192;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-acetoxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (95), F. 203-205;

25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-brom-benzyliden)-hydrazid (96), F. 204-205;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3-chlor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (97), F. 209-210;

30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-methoxy-benzyliden)-hydrazid (98), F. 189-190;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4,6-trimethyl-benzyliden)-hydrazid (99), F. 168-169;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid (100), F. 236-237;

35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-nitro-benzyliden)-hydrazid (101), F. 198;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4,5-trimethoxy-benzyliden)-hydrazid (102), F. 235,5-236;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-5-brom-benzyliden)-hydrazid (103), F. 194-195;

5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-ethoxy-benzyliden)-hydrazid (104), F. 181,5;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-nitro-benzyliden)-hydrazid (105), F. 167-169;

10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-carboxy-benzyliden)-hydrazid (106), F. 262-263 (Zersetzung);

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-5-brom-benzyliden)-hydrazid (107), F. 177;

15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-carboxy-benzyliden)-hydrazid (108), F. 295-298 (Zersetzung);

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dimethyl-benzyliden)-hydrazid (109), F. 192,5;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methyl-benzyliden)-hydrazid (110),

20 F. 171-172;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-trifluormethyl-benzyliden)-hydrazid (111), F. 201;

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-trifluormethoxy-benzyliden)-hydrazid (112), F. 175;

25 (3-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (113), F. 152-156;

(3-Hydroxy-2-methyl-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid (114), F. 225-227;

30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzyliden)-hydrazid (115), F. 203-204.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes 10 Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

10

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

15

20

25

30

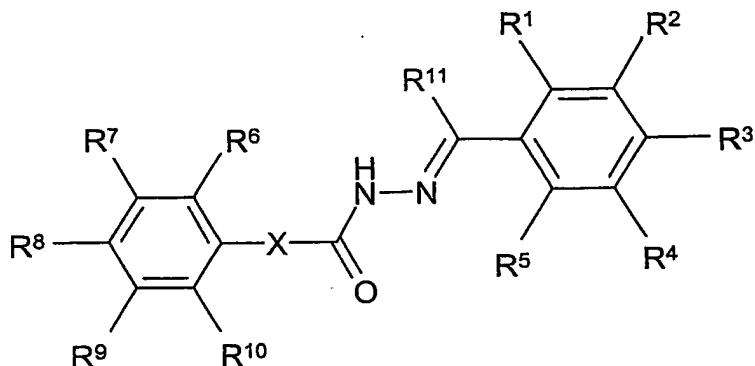
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



15

worin

R^1, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, OAc oder
Methyl,

20

$R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ jeweils unabhängig voneinander
H, OH, OA, OAc, OCF_3 , Hal, NO_2 , CF_3 , A, CN, OSO_2CH_3 ,
 SO_2CH_3 , NH_2 oder COOH,

25

R^{11} H oder CH_3 ,

A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

X CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 oder $-CH(OH)-$,

Hal F, Cl, Br oder I,

30

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate

und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

35

R^1 H, Methyl, OA, OAc oder OH,

R^5 H, Methyl oder OA,

R^2 H, NO₂, Hal OA, A oder COOH,
 R^4 H, Hal, A, CF₃, NO₂ oder OA,
 R^3 OH, OAc, SO₂CH₃, Hal, CF₃, OCF₃, COOH, OA, H, A oder
NO₂,
5 R^6 H, A oder OA,
 R^7 OA, H, Hal, OH, CF₃, NO₂ oder NH₂,
 R^8 H, OH, OA oder Hal,
 R^9 H, A, Hal, OSO₂CH₃ oder OH,
10 R^{10} H, A, OA oder Hal,
 R^{11} H oder CH₃,
A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
X CH₂, CH₂CH₂, OCH₂ oder -CH(OH)-,
15 Hal F, Cl, Br oder I,
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

20

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

R^1 Methyl, OA oder OH,
 R^5 H oder Methyl,
25 R^2 H, NO₂ oder Hal,
 R^4 H oder Hal,
 R^3 OH oder OAc,
 R^6 H,
30 R^7 OA, H, Hal, OH, CF₃ oder NO₂,
 R^8 H, OH oder Hal,
 R^9 H, A, Hal, OSO₂CH₃ oder OH,
 R^{10} H, A oder Hal,
35 R^{11} H oder CH₃,
A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
X CH₂, CH₂CH₂, OCH₂ oder -CH(OH)-,

Halogen, F, Cl, Br oder I,
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhaltnissen.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

10 R^1 OH, OCH_3 oder Methyl,
 R^5 H,
 R^2 H,
 R^4 H,
 R^3 OH,
 R^6 H,
 R^7 OH,
 R^8 H, OH oder Hal,
 R^9 H, A, Hal, OSO_2CH_3 oder OH,
 R^{10} H, A oder Hal,
 R^{11} H oder CH_3 ,
 A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 X CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 oder $-CH(OH)-$,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

30 5. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe
 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,

35

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
5 Phenylessigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(4-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
10 (3,4-Dichlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
m-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
15 o-Tolyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(2-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
20 (3-Chlor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(4-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
25 (2-Chlor-4-fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
30 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2,6-dimethyl-benzyliden)-hydrazid,
35 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,
(3-Methylsulfonyloxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
(3,5-Dihydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(3-fluor-4-hydroxy-benzyliden)-
hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(4-acetoxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,

5 (3-Trifluormethyl-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,

3-(3-Methoxy-phenyl)-propionsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,

10 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-benzyliden)-
hydrazid,

(3-Methoxy-phenoxy)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,

15 (3-Nitro-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,

(3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(5-chlor-2-hydroxy-benzyliden)-
hydrazid,

20 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-
hydrazid,

2-Hydroxy-2-phenyl-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,

25 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-
benzyliden)-hydrazid,

(3-Brom-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-
hydrazid,

30 (3-Methoxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-phenyl)-ethyliden]-
hydrazid,

(3,5-Difluor-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-
benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methyl-
benzyliden)-hydrazid,

35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-ethoxy-4-hydroxy-
benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-6-methylbenzyliden)-hydrazid,
5 (2-Fluor-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-benzyliden)-hydrazid,
10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-chlor-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-Methylsulfonyl-benzyliden)-hydrazid,
15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,6-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
20 (3-Amino-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methylbenzyliden)-hydrazid,
25 (2-Methyl-3-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-brom-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-iod-benzyliden)-hydrazid,
30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-chlor-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-tert.-butyl-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-brom-benzyliden)-hydrazid,
35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-trifluormethoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid,
5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Ethoxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-2-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3,5-dichlor-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-iod-benzyliden)-hydrazid,
15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzyliden)-hydrazid,
20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-fluor-benzyliden)-hydrazid,
(3,5-Difluor-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
25 (3-Fluor-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
Phenyl-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(4-hydroxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,
30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(2,4-dihydroxy-phenyl)-ethyliden]-hydrazid,
(3-Methyl-5-methoxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
35 (3,5-Dihydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-carboxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,3-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-acetoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-nitro-benzyliden)-hydrazid,

15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methyl-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-nitro-benzyliden)-hydrazid,

20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-5-methyl-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3-brom-benzyliden)-hydrazid,

25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-tert.-butyl-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methyl-benzyliden)-hydrazid,

30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-nitro-5-brom-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methyl-5-chlor-benzyliden)-hydrazid,

35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,6-dimethoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-fluor-benzyliden)-hydrazid,
5 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-nitro-benzyliden)-hydrazid,
10 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
15 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-methoxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
20 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4-acetoxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,
25 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3-chlor-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
30 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-brom-5-methoxy-benzyliden)-hydrazid,
35 (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4,6-trimethyl-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-nitro-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4,5-trimethoxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-5-brom-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-ethoxy-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methoxy-4-nitro-benzyliden)-hydrazid,
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-hydroxy-3-carboxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-3-methoxy-5-brom-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-carboxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2,4-dimethyl-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-methyl-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-trifluormethyl-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(4-trifluormethoxy-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-2-methyl-phenyl)-essigsäure-(2,4-dihydroxy-6-methyl-benzyliden)-hydrazid,

(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-(2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzyliden)-hydrazid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25 6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1-5 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

30 7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1-5, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei es sich bei der Kinase um SGK handelt.
- 5 9. Verwendung nach Anspruch 8 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-5, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der SGK durch die 10 Verbindungen nach Anspruch 1-4 beeinflußt werden.
- 10 11. Verwendung nach Anspruch 9 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-5, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen 15 Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom (Dyslipidämie), systemischer und pulmonaler Hypertonie, Herzkreislaufkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher 20 Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen, Krebs, Tumorzellen, Tumormetastasen, Koagulopathien, neuronaler Erregbarkeit, Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie in einer anti-infektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und 25 Aufmerksamkeit.
- 30 11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei Diabetes um Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie handelt.
12. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei Herzkreislauf- 35 erkrankungen um kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose handelt.

13. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei Nierenerkrankungen um Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie und Störung der Elektrolytausscheidung handelt.

5

14. Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich bei Fibrosen und entzündlichen Prozessen um Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermitis, zystische Fibrose, Narbenbildung und Morbus Alzheimer handelt.

10

15. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1-5 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

15

16. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
 - (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung gemäß Anspruch 1-5 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
 - und
 - (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C251/86

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S. N. PANDEYA ET AL.: "Design of semicarbazones and their bio-isosteric analogues as potential anticonvulsants" PHARMAZIE, vol. 56, no. 2, 2001, pages 121-4, XP001205216 tables	1,2, 6-10,15
X	WO 01/70213 A (INFLUX, INC., USA) 27 September 2001 (2001-09-27) cited in the application page 53, line 8 - page 54, line 2; claims 28-31	1,6-10, 15,16
X	EP 0 294 258 A (LABORATOIRES MERAM, FR.) 7 December 1988 (1988-12-07) claims 1,4	1,2, 6-10,15

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the International search report

14 February 2005

24/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010398

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/070464 A (ARPIDA AG; BURRI, KASPAR; HOFFNER, JOHANNES; ISLAM, KHALID; MUKHIJA, S) 12 September 2002 (2002-09-12) cited in the application page 1, line 5 - line 8; claims 1,8	1,6-10, 15
X	DATABASE CHEMCATS 'ONLINE! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002316513 retrieved from STN Order Numbers: CHS 0241411, CHS 0255763 & "ChemStar Product List" 24 April 2003 (2003-04-24), CHEMSTAR, LTD , MOSCOW, 125167, RU	1-3
X	DATABASE CHEMCATS 'ONLINE! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002316514 retrieved from STN order numbers: NS55507, NS51721, NS48685, NS27015, NS27010, NS17515 & "Explore Library Collection" 14 May 2001 (2001-05-14), NANOSYN COMBINATORIAL SYNTHESIS INC. , MOUNTAIN VIEW, CA, 94043-2213, US	1-3
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LI, LAI-ZHONG ET AL: "Synthesis and characterization of substituted benzaldehyde-N-aryloxyacetyl hydrazone compounds as herbicides" XP002316515 retrieved from STN Database accession no. 2000:634749 abstract & YOUJI HUAXUE, vol. 20, no. 4, 2000, pages 574-76,	1,2
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ROYER, RENE ET AL: "Thymol. VII. Synthesis and reactions of 4-methylthymol" XP002316516 retrieved from STN Database accession no. 1958:10976 abstract & BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, 1957, pages 304-10,	1

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/010398

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KIDWAI, MAZAAHIR ET AL: "Microwave assisted synthesis of new fungicidal pyrazoles" XP002316517 retrieved from STN Database accession no. 2000:780229 abstract & INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39B, no. 6, 2000, pages 458-61, _____	1,2
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISSA, R. M. ET AL: "Synthesis and characterization of new Cu(II) complexes derived from benzilic and mandelic hydrazones" XP002316518 retrieved from STN Database accession no. 2001:445125 abstract & SYNTHESIS AND REACTIVITY IN INORGANIC AND METAL-ORGANIC CHEMISTRY, vol. 31, no. 1, 2001, pages 95-105, _____	1-3
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISSA, Y. M. ET AL: "Synthesis and characterization of Cu(II) complexes with new mandelic hydrazones" XP002316519 retrieved from STN Database accession no. 1999:124110 abstract & SYNTHESIS AND REACTIVITY IN INORGANIC AND METAL-ORGANIC CHEMISTRY, vol. 29, no. 1, 1999, pages 53-71, _____	1,2
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316520 Database accession no. BNR 3365109 abstract & BALTAZZI; DELAVIGNE: C. R. HEBD. SEANCES ACAD. SCI., 124, 1955, page 633, _____	1,2
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte ~~ntional~~ Application No

PCT/EP2004/010398

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316521 Database accession no. BRN 2381518 abstract & D. HUNTER; D. G. NEILSON: J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS 1, 1985, pages 1081-86, -----	1,2
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316522 Database accession no. BRN 3324432 abstract & SAH, KAO: SCI. REP. NAT. TSING HUA UNIV. SER. A, A 3, 1936, pages 525-7, -----	1,2
A	WO 00/62781 A (LANG, FLORIAN; WALDEGGER, SIEGFRIED; WAGNER, CARSTEN; BROER, STEFAN;) 26 October 2000 (2000-10-26) cited in the application -----	
A	WO 02/17893 A (LANG, FLORIAN; COHEN, PHILIP; FRIEDRICH, BJOERN) 7 March 2002 (2002-03-07) -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010398

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0170213	A 27-09-2001	AU 5696501 A EP 1296688 A2 JP 2003527417 T WO 0170213 A2 US 2003225126 A1		03-10-2001 02-04-2003 16-09-2003 27-09-2001 04-12-2003
EP 0294258	A 07-12-1988	FR 2615188 A1 AU 1613488 A CN 88102858 A DK 265788 A EP 0294258 A1 FI 882267 A JP 1063561 A MA 21273 A1 NO 882030 A NZ 224617 A OA 8734 A SU 1672929 A3 ZA 8803301 A		18-11-1988 17-11-1988 14-12-1988 15-11-1988 07-12-1988 15-11-1988 09-03-1989 31-12-1988 15-11-1988 26-02-1991 31-03-1989 23-08-1991 14-11-1988
WO 02070464	A 12-09-2002	WO 02070464 A2 EP 1404644 A2 JP 2004525118 T US 2004110963 A1		12-09-2002 07-04-2004 19-08-2004 10-06-2004
WO 0062781	A 26-10-2000	DE 19917990 A1 AU 4297200 A BR 0009914 A CA 2369078 A1 CN 1351496 T CZ 20013778 A3 WO 0062781 A1 EP 1171131 A1 HU 0200819 A2 JP 2002542196 T NO 20015054 A PL 352547 A1 SK 14972001 A3 ZA 200108610 A		02-11-2000 02-11-2000 08-01-2002 26-10-2000 29-05-2002 12-06-2002 26-10-2000 16-01-2002 29-07-2002 10-12-2002 14-12-2001 25-08-2003 04-06-2002 02-01-2002
WO 0217893	A 07-03-2002	DE 10042137 A1 AU 8403801 A CA 2419472 A1 CN 1466456 T WO 0217893 A2 EP 1313476 A2 HU 0302938 A2 JP 2004507493 T PL 359714 A1 US 2004038882 A1		14-03-2002 13-03-2002 26-02-2003 07-01-2004 07-03-2002 28-05-2003 29-12-2003 11-03-2004 06-09-2004 26-02-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010398

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C251/86

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	S. N. PANDEYA ET AL.: "Design of semicarbazones and their bio-isosteric analogues as potential anticonvulsants" PHARMAZIE, Bd. 56, Nr. 2, 2001, Seiten 121-4, XP001205216 Tabellen	1,2, 6-10,15
X	WO 01/70213 A (INFLUX, INC., USA) 27. September 2001 (2001-09-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 53, Zeile 8 - Seite 54, Zeile 2; Ansprüche 28-31	1,6-10, 15,16
X	EP 0 294 258 A (LABORATOIRES MERAM, FR.) 7. Dezember 1988 (1988-12-07) Ansprüche 1,4	1,2, 6-10,15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- ° A° Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- ° E° älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- ° L° Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- ° O° Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- ° P° Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- ° T° Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- ° X° Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- ° Y° Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- ° &° Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist.

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

14. Februar 2005

24/02/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010398

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/070464 A (ARPIDA AG; BURRI, KASPAR; HOFFNER, JOHANNES; ISLAM, KHALID; MUKHIJA, S) 12. September 2002 (2002-09-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 5 – Zeile 8; Ansprüche 1,8	1,6-10, 15
X	DATABASE CHEMCATS 'ONLINE! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002316513 gefunden im STN Order Numbers: CHS 0241411, CHS 0255763 & "ChemStar Product List" 24. April 2003 (2003-04-24), CHEMSTAR, LTD, MOSCOW, 125167, RU	1-3
X	DATABASE CHEMCATS 'ONLINE! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002316514 gefunden im STN order numbers: NS55507, NS51721, NS48685, NS27015, NS27010, NS17515 & "Explore Library Collection" 14. Mai 2001 (2001-05-14), NANOSYN COMBINATORIAL SYNTHESIS INC., MOUNTAIN VIEW, CA, 94043-2213, US	1-3
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LI, LAI-ZHONG ET AL: "Synthesis and characterization of substituted benzaldehyde-N-aryloxyacetyl hydrazone compounds as herbicides" XP002316515 gefunden im STN Database accession no. 2000:634749 Zusammenfassung & YOUJI HUAXUE, Bd. 20, Nr. 4, 2000, Seiten 574-76,	1,2
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ROYER, RENE ET AL: "Thymol. VII. Synthesis and reactions of 4-methylthymol" XP002316516 gefunden im STN Database accession no. 1958:10976 Zusammenfassung & BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, 1957, Seiten 304-10,	1

-/-

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KIDWAI, MAZAAHIR ET AL: "Microwave assisted synthesis of new fungicidal pyrazoles" XP002316517 gefunden im STN Database accession no. 2000:780229 Zusammenfassung & INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 39B, Nr. 6, 2000, Seiten 458-61,</p>	1,2
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISSA, R. M. ET AL: "Synthesis and characterization of new Cu(II) complexes derived from benzilic and mandelic hydrazones" XP002316518 gefunden im STN Database accession no. 2001:445125 Zusammenfassung & SYNTHESIS AND REACTIVITY IN INORGANIC AND METAL-ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 31, Nr. 1, 2001, Seiten 95-105,</p>	1-3
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISSA, Y. M. ET AL: "Synthesis and characterization of Cu(II) complexes with new mandelic hydrazones" XP002316519 gefunden im STN Database accession no. 1999:124110 Zusammenfassung & SYNTHESIS AND REACTIVITY IN INORGANIC AND METAL-ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 29, Nr. 1, 1999, Seiten 53-71,</p>	1,2
X	<p>DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316520 Database accession no. BNR 3365109 Zusammenfassung & BALTAZZI; DELAVIGNE: C. R. HEBD. SEANCES ACAD. SCI., 124, 1955, Seite 633,</p>	1,2
		-/-

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316521 Database accession no. BRN 2381518 Zusammenfassung & D. HUNTER; D. G. NEILSON: J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS 1, 1985, Seiten 1081-86, -----	1,2
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002316522 Database accession no. BRN 3324432 Zusammenfassung & SAH, KAO: SCI. REP. NAT. TSING HUA UNIV. SER. A, A 3, 1936, Seiten 525-7, -----	1,2
A	WO 00/62781 A (LANG, FLORIAN; WALDEGGER, SIEGFRIED; WAGNER, CARSTEN; BROER, STEFAN;) 26. Oktober 2000 (2000-10-26) in der Anmeldung erwähnt -----	
A	WO 02/17893 A (LANG, FLORIAN; COHEN, PHILIP; FRIEDRICH, BJOERN) 7. März 2002 (2002-03-07) -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010398

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0170213	A	27-09-2001	AU EP JP WO US	5696501 A 1296688 A2 2003527417 T 0170213 A2 2003225126 A1		03-10-2001 02-04-2003 16-09-2003 27-09-2001 04-12-2003
EP 0294258	A	07-12-1988	FR AU CN DK EP FI JP MA NO NZ OA SU ZA	2615188 A1 1613488 A 88102858 A 265788 A 0294258 A1 882267 A 1063561 A 21273 A1 882030 A 224617 A 8734 A 1672929 A3 8803301 A		18-11-1988 17-11-1988 14-12-1988 15-11-1988 07-12-1988 15-11-1988 09-03-1989 31-12-1988 15-11-1988 26-02-1991 31-03-1989 23-08-1991 14-11-1988
WO 02070464	A	12-09-2002	WO EP JP US	02070464 A2 1404644 A2 2004525118 T 2004110963 A1		12-09-2002 07-04-2004 19-08-2004 10-06-2004
WO 0062781	A	26-10-2000	DE AU BR CA CN CZ WO EP HU JP NO PL SK ZA	19917990 A1 4297200 A 0009914 A 2369078 A1 1351496 T 20013778 A3 0062781 A1 1171131 A1 0200819 A2 2002542196 T 20015054 A 352547 A1 14972001 A3 200108610 A		02-11-2000 02-11-2000 08-01-2002 26-10-2000 29-05-2002 12-06-2002 26-10-2000 16-01-2002 29-07-2002 10-12-2002 14-12-2001 25-08-2003 04-06-2002 02-01-2002
WO 0217893	A	07-03-2002	DE AU CA CN WO EP HU JP PL US	10042137 A1 8403801 A 2419472 A1 1466456 T 0217893 A2 1313476 A2 0302938 A2 2004507493 T 359714 A1 2004038882 A1		14-03-2002 13-03-2002 26-02-2003 07-01-2004 07-03-2002 28-05-2003 29-12-2003 11-03-2004 06-09-2004 26-02-2004